

A 9

(19) Országkód:

**HU**

**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**207 310 B**

(21) A bejelentés száma: 2324/89  
 (22) A bejelentés napja: 1988. 12. 02.  
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 88/04300  
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/06303

(40) A közzététel napja: 1992. 04. 28.  
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 401/06**  
 C 07 D 413/10  
 C 07 D 417/10  
 C 07 D 471/04  
 C 07 D 211/14  
 C 07 D 211/18  
 C 07 D 211/22  
 C 07 D 401/12  
 C 07 D 413/12  
 C 07 D 417/12  
**A 61 K 31/445**

(72) Feltaláló:

Nagel, Arthur Adam, Gales Ferry, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

(54)

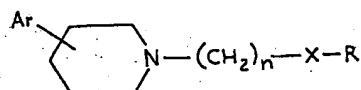
### Eljárás aril-piperidin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, neuroleptikus hatású N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadott savaddíciós sói előállítására, ahol

Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor- vagy klóratommal, trifluor-metyl- vagy metoxicsoporttal szubsztituált, vagy tolil-csoport,

n kettő és négy közötti egész szám,  
 X oxigénatom vagy egy direkt kötés, és  
 R fenil-, hidroxi-fenil-, tolil-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.



(I)

**HU 207 310 B**

A találmány a gyógyszer-kémia és a kemoterápia területén alkalmazható új és hasznos aril-piperidin származékokkal, nevezetesen N-alkil-, és oxialkil-aryl-piperidin vegyületekkel és ezek gyógyászatilag elfogadott savaddíciós sóival foglalkozik, mely vegyületek az alkil-, és oxialkil oldalláncokon bizonyos aril-, vagy heterociklus gyűrűs csoportokkal vannak szubsztituálva. Ezek a különleges vegyületek pszichotikus zavarok esetén alkalmazhatók neuroleptikus szerként.

Már hosszú ideje foglalkoznak jobb anti-pszichotikus szerek kinyerésével. Ezek között a törekvések közt volt különböző N-alkil-N-aryl-piperazin származékok előállítása és vizsgálata is, mely vegyületek az alkil oldalláncokon különböző aril-, vagy heterociklus gyűrűs csoportokkal szubsztituáltak. Például a 2927924 és 3 170926 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások számlolnak be különböző N-fenil-etyl-N'-aryl-piperazin vegyületekről, melyeket az előbb említett célokra alkalmaznak, míg a 4 558 060 számú amerikai egyesült államokbeli, és a 279 598 (publikálva: 1988. augusztus 24-én), valamint a 281 309 számú (publikálva: 1988. szeptember 7-én) európai szabadalmi leírások hasonló N-heterociklusos N'-aryl-piperazin vegyületeket ismertetnek. Ugyanebben a témaban elvégzett, más publikációk különböző aril-piperidin származékok előállítását és vizsgálatát mutatják be, például a 4 458 076 számú amerikai egyesült államokbeli és a 196 132 számú európai szabadalmi leírások, melyek anti-pszichotikus szerként alkalmazható N-szubsztituált 1,2-benzo-isotiazol-3-il-piperidin származékok sorozatát ismertetik. Ugyanakkor a fenti hivatkozások egyike sem említi meg az eddig még szabadon rendelkezésre nem álló N-alkil-aryl-piperidin származékok anti-pszichotikus szerként történő alkalmazását.

Ügy találtuk, hogy különböző aril-piperidin vegyületek egyes új N-alkil, vagy oxialkil származékaik pszichotikus zavarok kezelésének ellenőrzése során a terápiában neuroleptikus szerként alkalmazhatók. Ilyenek a jelen találmány szerinti (I) általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadott savaddíciós sói, ahol

Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor-, vagy klóratommal, trifluor-metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált; vagy tolil-csoport,

n kettő és négy közötti egész szám;

X oxigénatom vagy egy direkt kötés; és

R fenil-, hidroxi-fenil-, tolil-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindoil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azapiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

Ezek az új vegyületek dopamin-2 antagonisták, az állatoknál a haldol-induktált merevedés megszüntetésre képesek, így emlősök pszichotikus zavarának kezelésére alkalmazhatók kellemetlen mellékhatások okozása nélkül. A találmányban bemutatott vegyületek közelben részesítétek azok, amelyekben az (I) általános képletű molekulában

5 Ar fenil-, fluor-fenil-, trifluor-metil-fenil-, metoxi-fenil- vagy naftil-csoport,

X oxigénatom vagy egy direkt kötés, és

R fenil-, hidroxi-fenil-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindoil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azapiro[4,5]dekán-8-il- vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

Különösen előnyök azok a vegyületek, amelyekben Ar 2-metoxi-fenil- vagy 1-naftilcsoport, X közvetlen kötés és R (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il- vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

10 15 Különösen fontosak az alábbi előnyben részesített vegyületek:

4-[[4-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etyl]-fe  
nil]]-tiazol-2-amin, 4-[[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-pi  
peridin-il]-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin, 3-[4-[4-(2  
metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-1,8,8-trimetil-3-  
szabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-dion, 5-[2-[4-(2-metoxi-fe  
nil)-1-piperidin-il]-etyl]-oxindol, és 3-[2-[4-(1-naftil)-  
1-piperidin-il]-etyl]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-  
4-on.

20 25 Az emlősök pszichotikus zavarainak kezelésére alkalmassak a jelen találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sóik gyógyászatilag hatásos mennyiségei, ahol Ar, n, X és R a fenti.

A találmány szerinti új vegyületek előállításánál alkalmazott eljárás során a (II) általános képletű aril-piperidinkomponenst, ahol Ar a fenti, általában legalább ekvimoláris mennyiségű  $Q(CH_2)_nXR$  (III) általános képletű vegyüettel kezeljük, ahol R, X és n a fenti, míg Q egy lehasadó csoport, például p-toluol-szulfonil-oxi-csoport (p-tozil-oxi-csoporth), vagy halogén, például klor-, vagy bromatom.

A reakció általában semleges, poláris oldószerben megvégbe, lehetőleg vizes körülmények között, és a savas melléktermékek semlegesítésére legalább ekvi-

40 valens mennyiségű standard bázis jelenléte szükséges. A semleges, poláris oldóserek közül előnyben részesítettek a ciklikus éterek, mint például a dioxán, a tetrahidrofurán, a rövid szénláncú ( $C_1-C_5$ ) alkoholok, mint például a metanol, az etanol, az izopropanol, az n-butanol és az izo-amil-alkohol, a rövid szénláncú alkil-ketonok, például az aceton, és a metil-etyl-keton, a rövid szénláncú dialkil-szulfoxidok, például a dimetil-, és a dietil-szulfoxid, valamint a rövid szénláncú N,N-dialkil-alkánamidok, például az N,N-dietil-formamid és az

50 N,N-dimetil-acetamid.

A reakció kivitelezésének legkényelmesebb módja, ha oldószereként acetont vagy metil-izobutil-ketont, bázisként kálium-, vagy nátriumkarbonátot alkalmazunk, és a reakcióegyhez a reakciókézség fokozására legalább háromszoros, vagy még nagyobb mennyiségben nátrium-jodidot adunk.

Mint ezi már előbb említettük, a reakcióban a keletkező savas melléktermékek semlegesítésére mindenlegében mennyiségű standard bázist kell alkalmazni.

55 60 Az  $RX(CH_2)_nQ$  reagens feléslege a reakció léjátszódá-

sához nem feltétlenül szükséges, de ez a felesleg a reakció gyorsabb menetét biztosítja. Figyelembe kell venni a reakció mértékének Q-tól való függését is (például  $\text{Cl} > \text{Br}$ ). A reakció hőmérésklete körülbelül 2–24 órás periódus alatt általában 50 °C és 150 °C között változik. A nyomás értéke nem kritikus, általában 0,5–2 bar között lehet, de előnyben inkább a külső környezet nyomását (körülbelül 1 bar) részesítik. Amennyiben acetont vagy metil-isobutil-ketont alkalmaznak oldószerként és kálium- vagy nátriumkarbonátot bázisként, a legmegfelelőbb az oldószer visszafolyatási hőmérésklete. A reakció követésére kényelmes módszer a vékonyréteg-kromatográfia, mellyel a teljes reakcióidőt meghatározhatjuk, miközben elkerülhetjük a nem-kívánatos melléktermékek képződését okozó és a hozamot csökkenő túl hosszú reakcióidőt és a felesleges melegítést. A reakció lejátszdása után a kívánt N-alkil-, vagy oxialkil-(aril-piperidin) végterméket kényelmesen elválaszthatjuk a reakcióegyiből és a hagyományos eljárásokkal tisztíthatjuk. Meg kell jegyezni, hogy a reakcióban alkalmazott (III) általános képletű vegyületek  $[\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{XR}]$  már ismertek, vagy a rendelkezésünkre álló kiindulási anyagokból alapvető szerves szintetikus módszerekkel (lásd P–S példa) egyszerűen előállíthatók.

A kívánt (I) általános képletű végtermékek előállításánál az itt bemutatott eljárások kivitelezéséhez szükséges kiindulási aril-piperidin vegyületek [(II) általános képletű szerves amin-bázisok] részben új vegyületek, melyek rendelkezésünkre álló szerves anyagokból többlepéses reakciók sorozatával egyszerűen megkaphatók. A (II) általános képletű nem-szubsztituált aril-piperidin vegyületek például elegáns, háromlépéses módszerrel állíthatók elő; (1) az ismert aril-bromidok Grignard-reakciójával a megfelelő Grignard-vegyületek keletkeznek ( $\text{ArMgBr}$ ), ezután azonnal 1-benzil-3-piperidonnal vagy 1-benzil-4-piperidonnal kezeljük az említett reagenst, így a megfelelő 1-benzil-3-hidroxi-aryl-piperidin vagy 1-benzil-4-hidroxi-4-aryl-piperidin (lásd A–E példa) keletkezik; (2) az utóbbi vegyületek hideg trifluor-ecetsavban és triethyl-szilánnal történő kezelése során (lásd F–J példa) 3,4-dehidro-vegyület keletkezik, végül (3) katalitikus hidrogénezés útján, savas oldószerben a kívánt aril-piperidin vegyületté alakítjuk (lásd K–O példa). Ezen az úton az 1-bróm-naftalint 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidinen és 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidinen keresztül 4-(1-naftil)-piperidinné alakítjuk.

Amennyiben az N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek bázikusak, különböző szerves és szervetlen savakkal sót képeznek. Ezek a sók ugyan gyógyszerészetielfogadottak állatok kezelésére, a gyakorlatban azonban kívánatosabb először az N-szubsztituált aril-piperidin bázist eltávolítani a reakcióegyiből, mint gyógyszerészetielfogadott sót izolálni, majd ezután lúgos kezeléssel szabad bázissá alakítani, és ezt a szabad bázist gyógyszerészetielfogadott savaddíciós sóvá továbbalakítani. A bázikus, N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek savaddíciós sói egyszerűen állíthatók elő a bázikus komponens ekvivalens meny-

nyiségekkel szerves vagy szervetlen savval vizes közegben, illetve megfelelő oldószerben, például metanolban vagy etanolban történő kezelésével. Az oldószer óvatos bepárlásával a kívánt szilárd sót nyerhetjük ki.

- 5 A fent említett N-szubsztituált aril-piperidin bázisokból a találmannya szerinti, gyógyszerészetielfogadott savaddíciós sókat azokkal a savakkal kaphatjuk meg, melyek nem-toxikus savaddíciós sókat, azaz gyógyszerészetielfogadott anionokat tartalmazó sókat képeznek, például hidroklorid-, hidrobromid-, hidrojodid-, nitrát-, szulfát-, biszulfát-, foszfát-, savasfoszfát-, acetát-, laktát-, citrát-, savascitrát-, tartarát-, bitartarát-, szukcinát-, maleát-, fumarát-, glükonát-, szacharát-, benzoát-, metán-szulfonát-, etán-szulfonát-, benzol-szulfonát-, p-toluol-szulfonát- és paroát- [azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)-] sókat.
- 10 A találmannya új N-szubsztituált aril-piperidin vegyületei mint dopamin-2 antagonisták ( $D_2$ -antagonisták) megfelelnek állatok pszichotikus zavarainak ellenőrzése során neuroleptikus szerek (mint anti-pszichotikus szerek).

- 15 Ráadásul a patkányok haldol-indukált merevedésének megszüntetésére képesek. Így állatokban és humán alkalmazásnál anti-pszichotikus szerek működnek, káros mellékhatások okozása nélkül. Neuroleptikus aktivitásuk alapján elsősorban humán célokra alkalmazhatók, így a skizofrénia egyes fajtáinak kezelésére, az olyan tünetek enyhítésére, megszüntetésére, mint például a szorongás, nyugtalanság, feszültség, túlzott agresszió, szociális és emocionális zavarok stb., melyek pszichotikus problémákkal kezelt betegeknél fordulnak elő.
- 20 25 30 35 40 45

- A találmannya szerinti N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek adagolása orális vagy parenterális úton történhet. A kezelésnél alkalmazott mennyiség 5 mg/nap-tól 500 mg/nap-ig nőhet, változtatást a kezelt beteg tömege, állapota és a gyógyszeres kezelés egyéni módja okozhat. A legkedveltebb adagolási tartomány 0,07–7 mg/testtömeg kg/nap körül található. Mindemellett változtatást okozhat a kezelt állat fajtája, az alkalmazott gyógyszerkészítmény hatására adott reakciója, valamint az adagolás időtartama és időközei. Egyes esetekben a fent említett legalacsonyabb mennyiségénél kisebb adag is elégő lehet, míg máskor nagyobb mennyiség is alkalmazható, káros mellékhatás okozása nélkül úgy, hogy a nagy mennyiséget napi több, kisebb adagra osztják szét.

- A találmannya N-szubsztituált aril-piperidin vegyületeit mindenki említett úton magukban, vagy gyógyszerészetielfogadott hordozókkal együtt alkalmazhatjuk, egyszeri vagy többszöri adagokban. A terápiás kezelésekhez a különböző dózisformák széles választéka áll rendelkezésre, gyógyszerészetielfogadott hordozókkal kombinálva tabletta, kapszulák, pirulák, kemény cukorkák, porok, sprayk, kúpok, zselék, vizes vagy injekciós oldatok, elixírek, szirupok stb. alakjában adagolhatjuk a fent említett vegyületeket. Ilyen hordozók lehetnek a hígítók vagy töltőanyagok, a steril vizes közeg, a különböző nem mérgező szerves oldóserek stb. Ezenkívül az orálisan adagolt készítményeket édesíthatik vagy ízesíthetik. A találmannya terapiku-

san aktív vegyületeinek mennyisége a fenti dózisformákban a tömeg 5%-a és 70%-a között változik.

Az orálisan adagolt tabletta különböző kötőanyagokat tartalmaznak, például mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint alkalmaznak különböző dezintegránsokkal együtt, például keményítővel, leginkább gabona-, burgonya-, vagy tápióka-keményítővel, alginsavval vagy komplex szilikátkkal, ezenkívül granulátum-képző anyagokkal, mint például a polivinil-pirrolidin, a szacharóz, a zselatin vagy az akácia. Ezenkívül még kenőanyagokat, például magnézium-szteárát, nátrium-lauril-szulfátot és talkumot használnak a tabletta-készítés során. Az ilyen típusú szilárd töltőanyagokat zselatin-kapszulákban alkalmazzák; ilyen célra a laktóz, a tejcukor és a nagy molekulatömegű polietilen-glikolok a leginkább megfelelőek. Amennyiben orális adagolás esetén vizes oldatokat, és/vagy elixíreket kívának alkalmazni, az aktív hatóanyagot édesítő- vagy ízesítő-, színező- vagy festő-, és ha szükséges, emulzióképző- vagy szuszpendáló szerekkel, például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel, vagy ezek kombinációjával keverik.

Parenterális adagolás esetén az N-szubsztituált aril-piperidineket tartalmazó oldatokat szezám- vagy magyörölajban, vagy vizes propilén-glikol oldatban alkalmazzuk. A vizes oldatok pH-ját beállítjuk ( $\text{pH}=8$  körül) értékre), és a folyékony hígítóanyagot izotonikussá alakítjuk. Így ezek a vizes oldatok intravénás injekciók céljára is alkalmasak. Az olajos oldatok intraartikuláris, intra-muszkuláris és szubkután injekciók céljára alkalmasak. Az ismertetett oldatokból alapvető, jól ismert gyógyszerészeti technikákkal steril preparátumok állíthatók elő.

A tálalmány vegyületeinek, mint neuroleptikus szereknek anti-pszichotikus aktivitását pszichotikus zavarok, elsősorban patkányoknál, az állatok agyában vég-bemenő  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfín (dopamin-2 receptor) felvétel szupressziójára való képességek vizsgálata alapján határoztuk meg. A vizsgálatokat standard  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfín kötő tesztekkel végeztük, melyekben a radioaktivitás mértékét folyadékscintilláció-számlálással határoztuk meg. Ezzel a módszerrel a vegyületek mennyiséget a radioaktivitásnak a dopamin-2 receptorok által okozott csökkenésének az időtartamából becsültük meg.

#### A) példa

Egy háromnyakú gömblombikot reflux-kondenzátorral és nitrogén nyomás alatt, lángban száritott adagol-tölcsérrel szerelünk fel. Az edénybe 35 ml vízmentes dietilétert, két csepp 1,2-dibróm-metánt, 1,0 mg jádot és 1,2 g (0,05 mól) magnézium forgácsot teszünk. Ezután az éteres elegye erőteljes keverés mellett 6,68 ml (0,048 mól) 1-bróm-naftalin csepeltünk. Az így kapott reakcióegyet (mely az exoterm reakció következtében már meleg) 39 °C-on 2,5 órán keresztül keverjük, majd jégfürdő segítségével 5 °C-ra hűtjük. Az így keletkező sűrű, barna szuszpenziót tovább keverjük (5 °C-on), mielőtt az oldathoz 6,49 ml

(0,030 mól) 1-benzil-4-piperidon (javasolt beszerzési forrás: Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, Wisconsin) 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepeltetjük. A lépés befejezése után a jégfürdő eltávolítjuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten (körrübelül 20 °C) három órán keresztül keverjük. A reakcióegyet hideg, telített ammónium-hidroxid oldatba öntjük, és az így keletkező vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk. Az így kapott extraktumot egyesítjük, majd csökkentett nyomáson bepróbálunk. A keletkező olaj 15 g nyers terméket tartalmaz, melyet 200 g apró szemcséjű szilikagél és etil-acetát/hexán (1:1) eluens segítségével oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítunk meg. Így végül 7,21 g (76%-os hozam) tisztta 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidint kapunk, világosbarna olaj formájában. A tisztta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:  
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \sigma 7,0-8,0 (\text{m}, 12\text{H}), 3,50 (\text{s}, 2\text{H}), 2,0-3,0 (\text{m}, 9\text{H})$ .

#### B) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-bróm-naftalin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-bróm-3-trifluormetil-benzolt alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-4-hidroxi-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint kapunk (90%-os hozam). A tisztta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:  
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \sigma 7,0-8,0 (\text{m}, 9\text{H}), 3,60 (\text{s}, 2\text{H}), 1,8-3,0 (\text{m}, 9\text{H})$ .

#### C) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-bróm-naftalin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-bróm-2-metoxibenzoilt (ó-bróm-anizol) alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (80%-os hozam). A tisztta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:  
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \sigma 6,8-7,6 (\text{m}, 9\text{H}), 3,85 (\text{s}, 3\text{H}), 1,8-2,9 (\text{m}, 9\text{H})$ .

#### D) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-piperidon helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3-piperidont alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3-hidroxi-3-(1-naftil)-piperidint kapunk (54%-os hozam). A tisztta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:  
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \sigma 8,8 (\text{m}, 1\text{H}), 7,80 (\text{m}, 2\text{H}), 7,20-7,60 (\text{m}, 9\text{H}), 4,40 (\text{br s}, 1\text{H}), 3,69 (\text{dd}, 2\text{H}), 3,25 (\text{d}, 1\text{H}), 3,00 (\text{d}, 1\text{H}), 1,8-2,6 (\text{m}, 6\text{H})$ .

#### E) példa

Megismételjük az A)-példánál ismertetett eljárást,

azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségi 1-bróm-2-metoxibenzoit (o-bróm-anizol) és 1-benzil-3-piperidont alkalmazunk. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (73%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,8–7,6 (m, 9H), 3,78 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 1,8–2,9 (m, 9H).

#### F) példa

5,0 g (0,0158 mol) 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin 40 ml trifluor-ecetsavval készült, erősen kevert oldatához 5,1 ml (0,032 mol) trietyl-szilánt csepegtetünk. A reakcióreleget 5–10 °C közötti hőmérsékleten 1 órán keresztül nitrogén nyomás alatt tartva keverjük. A hűtött oldatot jégre öntjük, a keletkező vizes oldat pH-ját 1 N vizes nátrium-hidroxiddal 9,0-ra állítjuk be, és a lúgos elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, vízzel mosunk és vizes nátrium-szulfát felett száritjuk. A szilárd anyag szűrése és az oldószer csökkentett nyomásban történő elpárologtatása után sárga színű olajat kapunk. Ezt az olajat 75 g finom szemcséjű szilikagélen eluensként kloroformot alkalmazva kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat elegyítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 4,2 g (88%-os hozam) tiszta 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidint kapunk, színtelen olaj formájában. A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  7,2–8,1 (m, 12H), 5,75 (br s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,58 (m, 2H).

#### G) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-4-hidroxi-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperidint [a B) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperidint kapunk.

#### H) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-4-hidroxi-3-(1-naftil)-piperidint [a D) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-3-(1-naftil)-piperidint kapunk (89%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,5 (m, 1H), 7,6–7,8 (m, 2H), 7,1–7,5 (m, 9H), 5,8 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,40 (m, 2H).

#### I) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-

naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [a C) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-

4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (78%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,7–7,8 (m, 9H), 5,75 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (m, 4H).

10

#### J) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-4-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az E) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-

3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (66%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,6–7,4 (m, 9H), 5,75 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,0–2,6 (m, 4H).

#### K) példa

5,7 g (0,018 mol) 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidint [az F) példa terméke] 80 ml etanolban, mely 40 ml hangyasavat és 2 g 10%-os palládiumszén katalizátort tartalmaz, feloldunk. A keletkező reakcióreleget nitrogén nyomás alatt, szobahőmérsékleten (körlőbelül 20 °C) nyolc napig keverjük. Ezután leszűrjük az oldatot, és a szűrlethez vele azonos mennyiségi vizet adunk. A pH-t tömény nátrium-hidroxid oldattal 9,0-ra állítjuk be, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat

elegyítjük, vízzel mosunk és vízmentes nátrium-szulfát felett száritjuk. A szárazanyagot kiszűrjük, az oldószeret csökkentett nyomásban lepároljuk, így színtelen olajat kapunk. Ezt az olajat „flash” oszlopkromatográfiás módszerrel finom szemcséjű szilikagélen, kloroform/metanol (10 : 1) eluens alkalmazásával tisztítjuk.

Ezzel az eljárással 3,2 g (80%-os hozam) tiszta 4-(1-naftil)-piperidint kapunk. A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  7,2–8,35 (m, 7H), 2,6–3,8 (m, 5H), 2,55 (br s, 1H), 1,5–2,2 (m, 4H).

#### L) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-3,4-dehidro-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint [a G) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint kapunk.

55

#### M) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-3,4-dehidro-3-(1-naftil)-piperidint [a H)

példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 3-(1-naftil)-piperidint kapunk (40%-os hozam). A tiszta terméket magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,15 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,15–7,55 (m, 4H), 1,6–3,8 (m, 10H).

#### N) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-3,4-dehidro-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az I) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (18%-os hozam). A tiszta terméket magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,8–7,4 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 1,40–3,6 (m, 10H).

#### O) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségi 1-benzil-3,4-dehidro-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [a J) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk. A tiszta terméket magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,15 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15–7,55 (m, 4H), 1,6–3,8 (m, 10H).

#### P) példa

Egy reflux-kondenzátorral és nitrogénbevezető csővel felszerelt 250 ml-es gömblombikba bemérünk 30,7 g (0,230 mól) alumínium-kloridot, 150 ml szén-diszulfidot, és 3,8 ml (0,048 mól) klór-acetyl-kloridot. Folyamatos keverés mellett 5,0 g (0,037 mól) oxindolt edun hozzá, adagonként 15 perces periódusokban. A reakcióeleget további 10. percig keverjük, majd két órán keresztül visszafolyató hűtő mellett forraljuk.

Ezután a reakcióeleget a környezet hőmérsékletre (körülbelül 20 °C) hűtjük, majd összezúzott jégre öntjük és a keletkező vizes oldatot erőteljesen keverjük. A keletkezett bézs színű csapadékot a továbbiakban vákuum-szűressel nyerjük ki, közben vízzel mosuk, majd levegőn tömegállandóságig száritjuk. Végtermékként 7,67 g (97%-os hozam) tiszta 5-klór-acetyl-oxindolt kapunk. A tiszta terméket magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\sigma$  3,40 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,8–7,9 (m, 3H).

#### Q) példa

Egy reflux-kondenzátorral és nitrogénbevezető csővel felszerelt 100 ml-es gömblombikba bemérünk 5,0 g (0,0239 mól) 5-klór-acetyl-oxindolt [a P) példa terméke]. Folyamatos keverés mellett 8,77 ml (0,0549 mól) triethyl-szilánt adunk hozzá, miközben különböző hűtéssel al-

kalmazunk a hőfelvétel megakadályozására. A reakcióeleget a környezet hőmérsékletén (körülbelül 20 °C) 16 órán keresztül keverjük. A kapott eleget joges vizre öntjük és a keletkező vizes oldatot erőteljesen keverjük.

5 A keletkezett bézs színű csapadékot a továbbiakban vákuum-szűressel nyerjük ki, közben vízzel és hexánnal mosuk, majd levegőn tömegállandóságig száritjuk. Végtermékként 3,0 g (64%-os hozam) tiszta 5-(2-klór-etyl)-oxindolt kapunk. A tiszta terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömegspektrum, m/e 195/197 (30/11, szülő), NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\sigma$  3,00 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 6,7–7,2 (m, 3H).

15

#### R) példa

125 ml-es, Dean-Stark-csapdával, reflux-kondenzátorral, és nitrogénbevezető csővel felszerelt gömblombikba 5,35 g (0,029 mól) d-kámför-anhidridet, 2,49 g (0,028 mól) 4-hidroxi-n-butil-amint, és 60 ml toluolt teszünk. A keletkező reakcióeleget húsz órán keresztül a visszafolyatási hőmérséklet mellett forraljuk, mikor a kondenzvíz eltávozik. Ezután az oldatot szabahőmérsékletre (körülbelül 20 °C) hűtjük, vákuumban olaj-sűrűségűre töményítjük, az olajat aztán etil-acetátban feloldjuk. Az oldatot 5%-os vizes sósaval, 5%-os vizes nátrium-hidroxiddal, és végül  $\text{NaCl}$ -os vízzel mosuk, vízmentes nátrium-szulfát felett száritjuk. A szilárd anyagot szűréssel, az oldószert csökkenetlen nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül 6,0 g (85%-os hozam) tiszta 3-(4-hidroxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]-oktán-2,4-diont kapunk, mint olajmaradékot.

A tiszta terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömegspektrum (%), 254 (18), 253 (18, szülő), 236 (23), 235 (37), 226 (17), 223 (47), 222 (23), 220 (21), 209 (13), 208 (14), 206 (29), 195 (33), 194 (100), 182 (76), 181 (22), 166 (24), 138 (31), 137 (31), 136 (15), 124 (17), 123 (18), 112 (35), 111 (15), 110 (28), 109 (86), 108 (10), 105 (12), 98 (27), 97 (12), 96 (34), 95 (55), 93 (11), 91 (14);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  0,87 (2s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,3–1,5 (m, 4H), 1,65–1,95 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 3,3–3,7 (m, 4H).

#### S) példa

250 ml-es, nitrogénbevezető csővel felszerelt gömblombikba 5,35 g (0,0211 mól) 3-(4-hidroxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]-oktán-2,4-diont [az R) példa terméke], 4,34 g tozil-kloridot, 5,84 g (0,0422 mól) kálium-karbonátot, és 70 ml piridint teszünk. A reakcióeleget eleinte 0 °C-on, majd végül szabahőmérsékleten (körülbelül 20 °C) öt órán keresztül keverjük. Ezután a reakcióeleget vízbe öntjük, és a keletkező vizes oldatot metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumot egymás után vízzel, réz-szulfát oldattal, nátrium-karbonát oldattal, újra vízzel, majd  $\text{NaCl}$ -os vízzel mosuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett száritjuk. A szilárd anyagot szűréssel, az oldó-

szert csökkentett nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül 5,3 g (62%-os hozam) 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]-oktán-2,4-diont kapunk, olaj alakban.

A tiszta terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum (%), 409 (10), 408 (31), 407 (11, szűlő), 252 (21), 237 (24), 236 (100), 235 (88), 226 (10), 220 (20), 207 (44), 206 (81), 194 (40), 182 (12), 173 (10), 166 (14), 155 (20), 138 (11), 137 (14), 136 (11), 112 (11), 110 (13), 109 (49), 108 (12), 107 (11), 96 (14), 95 (37), 93 (12), 91 (81)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  0,87 (2s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,3–1,5 (m, 4H), 1,65–1,95 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 3,5–3,7 (m, 2H), 3,9–4,1 (m, 2H), 7,2–7,8 (m, 4H).

#### 1. példa

180 mg (0,00018 mól) 4-(1-naftil)-piperidint [a K példa terméke] 190 mg (0,00085 mól) 3-(2-klór-etyl)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (196 132 sz. európai szabadalmi leírás), 220 mg (0,0022 mól) nátrium-karbonátot, és 100 mg nátrium-jodidot 20 ml metil-izobutil-ketonban feloldunk, és az elegyet 30 órán keresztül a visszaolvatási hőmérsékleten tartjuk. Ezután szobahőmérsékletre (körülbelül 20 °C) hűtjük, és keverés mellett azonos mennyiségű vizet adunk hozzá. Az így kapott vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátriumszulfát felett száritjuk, majd szűrjük. A szilárd anyagot szűréssel, az oldószeret csökkentett nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül a terméket barna olaj-szerű anyag formájában kapjuk meg. Ezt szilikágen etil-acetát/metanol (10:1) eluens mellett kromatografáljuk, és így végül 280 mg (83%-os hozam) tiszta N-szubsztitált piperidin-bázisszármazékhoz, nevezetesen 3-{2-[4-(1-naftil)-piperidin-1-il]-etyl}-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on-hoz jutunk. A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum m/e 397,1 (szűlők csúcsa),

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,90 (d, 1H), 7–8,10 (m, 10H), 2,55 (s, 3H), 1,8–3,2 (m, 13H).

Amennyiben a fenti bázisos végterméket 5,0 ml etil-acetát jelenlétében ekvivalens mennyiségű sósav-etyl-acetát (melyet csepegtetve elegyítettünk) oldatával kezeljük, fehér csapadékot kapunk, melyet vákuumszűrés segítségével gyűjtünk össze, így 280 mg sósavat söt kapunk.

#### 2. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbösséggel, hogy 3-(2-klór-etyl)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett 4-[4-(2-klór-etyl)-fenil]-2-amino-tiazolt (melyről, mint hidrobromidról, a 279 598 sz. európai szabadalmi leírás számol be) alkalmazunk, ugyanolyan moláris mennyiségekben, mint az előbb. Ebben az esetben a végtermék 4-[4-[2-[4-(1-naftil)-piperidin-1-il]-etyl]-fenil]-tiazol-2-amin (59%-os hozam), melyet ezután sósavas sóvá alakítunk.

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum m/e, 413,2 (szűlők csúcsa)

5 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7–7,8 (m, 3H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,2–7,35 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,9–2,2 (m, 4H).

10

#### 3. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbösséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 8-(4-klór-n-butil)-8-azaspiro[4,5]dekan-7,9-diont (előállítása az amerikai egyesült államokbeli 3 717 634 számú szabadalomban található meg) alkalmazunk a 3-(2-klór-etyl)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 8-{4-[4-(1-naftil)-1-piperidin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]-dekan-7,9-dion (33%-os hozam).

20

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 423,3 (szűlők csúcsa)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,3–7,5 (m, 4H), 2,58 (s, 4H), 1,4–3,8 (m, 25H).

30

#### 4. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbösséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 5-(2-klór-etyl)-oxindolt [a Q példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etyl)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-{2-[4-(1-naftil)-1-piperidin-1-il]-etyl}-oxindol (39%-os hozam).

35

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 369,2 (szűlők csúcsa), NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,90 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,3–7,55 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,9–3,4 (m, 13H).

45

#### 5. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbösséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(1-naftil)-piperidint [az M példa terméke] és 5-(2-klór-etyl)-oxindolt [a Q példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-{2-[3-(1-naftil)-1-piperidin-1-il]-ethyl}-oxindol.

50

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 371,1 (szűlők csúcsa),

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  8,25 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,30–7,50 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 1,8–2,8 (m, 10H).

**6. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabaciciklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etyl)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabaciciklo[3.2.1]-oktán-2,4-dion (70%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 446,1 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,3–7,52 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,2–3,8 (m, 22H).

**7. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(1-naftil)-piperidint [az M] példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabaciciklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etyl)-2-etyl-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabaciciklo[3.2.1]-oktán-2,4-dion (20%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 446,2 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30–7,55 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 1,2–3,7 (m, 22H).

**8. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-fenil-piperidint (beszerzési forrás: Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, Wisconsin) és 2-(p-hidroxi-fenil)-etyl-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[2-(4-fenil-1-piperidin-il)-etyl]-fenol (22%-os hozam).

Anal.:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}\times\text{HCl}$ -nél a várt értékek: C, 71,79; H, 7,61; N, 4,41. A kapott értékek: C, 71,63; H, 7,42; N, 4,13.

**9. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint [az L] példa terméke] és 2-(p-hidroxi-fenil)-etyl-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[2-[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-il]-etyl]-fenol (65%-os hozam). A tiszta, bázisos terméket magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,8–7,6 (m, 8H), 0,6–4,0 (m, 14H).

A hidroklorid só olvadáspontja 207–209 °C között

van. A termék további jellemzése elemanalízessel történt.

Anal.:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}\times\text{HCl}$ -nél a várt értékek: C, 62,25; H, 6,01; N, 3,63. A kapott értékek: C, 62,01; H, 5,92; N, 3,58.

**10. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint [az L] példa terméke] és 2-fenoxy-etyl-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 1-{2-[4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-piperidin-il]-etyl}-benzol (28%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 349 (szülők csúcsa); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,8–7,6 (m, 9H), 3,8–4,3 (m, 3H), 1,6–3,4 (m, 10H).

**11. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N] példa terméke] és 4-[4-(2-klór-etyl)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[4-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etyl]-fenil]]-tiazol-2-amin (22%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 392,2 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 1H), 6,8–7,3 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 5,16 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,7–3,2 (m, 13H).

**12. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O] példa terméke] és 4-[4-(2-klór-etyl)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[4-[2-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etyl]-fenil]]-tiazol-2-amin (31%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 392,9 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,60 (d, 1H), 7,1–7,2 (m, 5H), 6,8–6,9 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,6–3,6 (m, 13H).

**13. példa**

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként

ugyanolyan moláris mennyiséggű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O) példa terméke] és 4-[4-(4-klór-n-butil)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[4-(3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il)-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin (45%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 421,1 (szülők csúcsa), NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,80 (d, 1H), 7,05–7,2 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,4–3,4 (m, 17H).

#### 14. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiséggű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N) példa terméke] és 4-[4-(4-klór-n-butil)-fenil]-2-aminotiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il)-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin (44%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 421,3 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  7,75 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,0 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,8–3,6 (m, 17H).

#### 15. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiséggű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O) példa terméke] és 8-[4-(4-klór-n-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont (előállítása a 3 717 634 számú amerikai szabadalmi leírásban található) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 8-(4-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion (32%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 412,3 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 2,58 (s, 4H), 1,6–3,8 (m, 25H).

#### 16. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiséggű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N) példa terméke] és 5-(2-klór-etil)-oxindolt [a Q) példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-(2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil)-oxindol (55%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 351,1 (szülők csúcsa) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,75–7,25 (m, 72H), 7,05–7,2, 3,75 (s, 3H), 1,8–3,2 (m, 14H).

#### 17. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiséggű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N) példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S) példa terméke]. A végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-dion (92%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 462,2 (szülők csúcsa), NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,85 (s, 15), 3,72 (m, 1H), 1,7–3,2 (m, 21H), 1,24 (s, 3H), 1,01 (s, 6H).

#### 18. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiséggű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O) példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S) példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-dion (38%-os hozam).

A tisztta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magnágneses rezonancia adatok segítségével jellemzhetjük: tömeg-spektrum, m/e 426,4 (szülők csúcsa), NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sigma$  6,80 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 1,3–3,7 (m, 22H).

#### 19. példa

Az 1–18. példában bemutatott N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek anti-pszichotikus aktivitását patkányokon vizsgáltuk, standard  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfín kötő próba tesztelésével, K. Fuxé és társai módszerével, melyről az European Journal of Pharmacology, Vol. 100, p. 127 (1984) számol be.

Az eljárás során egy lefejezett patkány agyát gyorsan eltávolítjuk, majd a kaudális és a mezolimbikus tereket felboncoljuk úgy, hogy 150–180 mg anyagot kapunk patkányonként. Ezután a kaudális és a mezolimbikus tereket 40-szeres mennyiséggű jéghideg, 15 mM-os 7,5-ös pH-jú Tris (azaz trometamín, vagyis 2-amino-2-hidroximethyl-1,3-propániol)-hidroklorid pufferrel homogenizáljuk, ami 1,0 mM etilén-diamin-tetra-ecetsavat (EDTA) és 0,01% aszkorbinsavat tartalmaz. A homogenátumot 35 000×G fordulatszámon 10 percig centrifugáljuk. A felülúszói előnjük, a kapott pelleteket 40-szeres mennyiséggű friss, jéghideg Tris-EDTA pufferrel felszuszpendáljuk, homogenizáljuk, majd 10 percig 37 °C-on inkubáljuk. A keletkezett homogenátumot újabb 10 percig centrifugáljuk, 35 000 G fordulatszámon, és a felülúszott dekantáljuk. Az így kapott pelleteket Tris-EDTA pufferrel ismét felszuszpendáljuk, ezt újra centrifugálás és dekantálás követi, majd az utolsó lépésben kapott pelleteket 60 15 mM-os Tris-EDTA pufferben ismét felszuszpendál-

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

juj, 11,25 mg/ml koncentrációra. Ezzel az eljárásban szükséges szövet-preparátori előállítását befejeztük.

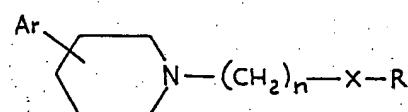
A radioligand kötéses eljárás kivitelezése során az inkubációs reakció elindításához a szövetpreparátumot két kémcső-sorozatba tesszük, minden kémcső 800 µl szövet szuszpenziót (a végső koncentráció 9,0 mg/ml) tartalmaz, és 100 µl  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfint, mint radioaktív ligandon, így a végső koncentráció 0,32 nM lesz, és 100 µl teszt-vegyület vagy a puffer (tízszerese a végső koncentrációnak). A végső reakcióreleget összerázzuk, és 25 °C-on 30 percig inkubáljuk (ehhez 25 °C-os vizfürdőt használunk). A nem-specifikus kötéseket egy hatékony neuroleptikus anyag, 2,0 µM-os (+)-butaklamol segítségével elvégzett vizsgálatok alapján definiáljuk. A reakció-lépés befejezésekor az inkubálást a kémcsövek vákuum alatt történő gyors szűrésével állítjuk le, majd minden kémcsövet kétszer 5 ml jéghideg, 15 mM-os Tris-EDTA pufferrel öblítünk ki. A kapott szűrletet 10 ml Aquasol 2-vel (a New England Nuclear Corporation of Boston, Massachusetts által bejegyzett folyadékszintillációs számláló anyag védjegye) itatjuk át, összerázzuk és egy éjszakán keresztül (körülbelül 18 óra) szobahőmérsékleten hagyjuk állni, a radioaktivitás kialakítása céljából. A radioaktivitás mértékét folyadékszintillációs számláló segítségével határozták meg, 53%-os béta számláló használatával. Ezután hagyományos statisztikai módszerekkel állapították meg az IC<sub>50</sub> értékeit. Ennek alapja az, hogy minden teszt-vegyület képes a  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfint által létrehozott radioaktivitás mérékének a csökkenésére. Ezt nevezzük IC<sub>50</sub> értéknak az nM értékek alapján.

A vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az I–18. példában végtermékként bemutatott I. általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek mindegyike képes a  $^3\text{H}$ -N-propil-norapomorfint kötősek és azok dopamin-2 receptor helyeinek gátlására, az előbb említett dózisszintvizsgálatok alapján. Az így kapott eredményeket az alábbi táblázatban mutatjuk be, ahol a kötések vizsgálata az előbb tárgyalt IC<sub>50</sub> értékek alapján történt.

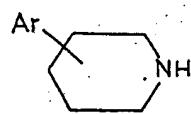
Vegyület	IC <sub>50</sub> (nM)
Az 1. példa terméke	113,9
A 2. példa terméke	196,4
A 3. példa terméke	238,6
A 4. példa terméke	184,0
Az 5. példa terméke	168,6
A 6. példa terméke	169,0
A 7. példa terméke	1109,5
A 8. példa terméke	362,0
A 9. példa terméke	601,0
A 10. példa terméke	210,0
A 11. példa terméke	36,3
A 12. példa terméke	149,8
A 13. példa terméke	246,5
A 14. példa terméke	51,6
A 15. példa terméke	531,3
A 16. példa terméke	52,2
A 17. példa terméke	51,5
A 18. példa terméke	678,7

1. Eljárás az (I) általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és azok gyógyászatilag előállított savaddíciós sói előállítására, ahol
- 5 Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor- vagy klóratommal, trifluor-metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált, vagy tolil-csoport,
- 10 n kettő és négy közötti egész szám,  
X oxigénatom vagy egy direkt kötés, és  
R fenil-, hidroxi-fenil-, tolil-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azapiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il-csoport,  
15 azzal jellemzve, hogy egy (II) általános képletű aril-piperidin vegyületet, ahol Ar a fenti, egy Q(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR (III) általános képletű vegyüettel, ahol R és X a fenti,  
20 Q lehasadó csoport, előnyösen p-toluol-szulfonil-oxi-csoport, klóratom vagy brómatom; reagáltatunk, és ki-vánt esetben a kapott (I) általános képletnek megfelelő szerkezetű szabad szabadságú bázikus terméket gyógyászatilag elfogadott savaddíciós sóvá alakítjuk.
- 25 2. Az 1. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemzve, hogy a kiindulási aril-piperidint legalább ekvimoláris mennyiségi Q(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR (III) általános képletű vegyülettel kezeljük.
- 30 3. Az 1. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemzve, hogy az említett reakciót a reakcióra nézve semleges, poláris, szerves oldószerben vízmentes körülmenyek között, legalább ekvivalens mennyiségi bázis jelenlé-tében végezzük.
- 35 4. Az 1. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemzve, hogy a reakciót 50–150 °C közötti hőmérőkön leg-alább 2 órán keresztül végezzük.
5. Az 1. igény pont szerinti eljárás, azzal jellemzve, hogy oldószerként acetont vagy metil-izobutil-keton-t, bázisként pedig kálium-, vagy nátrium-karbonátot használunk.
- 40 6. Az 1. igény pont szerinti eljárás 4-[[4-[2-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-fenil]]-tiazol-2-amin előállítására, azzal jellemzve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
- 45 7. Az 1. igény pont szerinti eljárás 4-[[4-[2-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin előállítására, azzal jellemzve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
8. Az 1. igény pont szerinti eljárás 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-1,8,8-trimetil-3-azabiciklo[3.2.1]oktán-2,4-dion előállítására, azzal jellemzve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
- 50 9. Az 1. igény pont szerinti eljárás 5-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-oxindol előállítására, azzal jellemzve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
- 55 10. Az 1. igény pont szerinti eljárás 3-[2-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimi-din-4-on előállítására, azzal jellemzve, hogy megfele-lően szubsztituált vegyületből indulunk ki.

HU 207310 B  
Int. Cl. 5: C 07 D 401/06



(I)



(II)